

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2001 年 4 月 26 日 (26.04.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/28517 A1

(51) 国際特許分類:
47/10, 47/36, 47/38, 31/573

A61K 9/08,

(74) 代理人: 前田純博(MAEDA, Sumihiro); 〒100-0011 東京都千代田区内幸町2丁目1番1号 帝人株式会社 知的財産センター内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP00/07228

(22) 国際出願日:

2000 年 10 月 18 日 (18.10.2000)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願平 11/298187

1999 年 10 月 20 日 (20.10.1999) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 帝人株式会社 (TEIJIN LIMITED) [JP/JP]; 〒541-0054 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 永野篤弘 (NAGANO, Atsuhiko) [JP/JP]; 高梨一也 (TAKANASHI, Kazuya) [JP/JP]; 〒191-0065 東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社 東京研究センター内 Tokyo (JP). 西部義久 (NISHIBE, Yoshihisa) [JP/JP]; 〒740-0014 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社 岩国研究センター内 Yamaguchi (JP).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AQUEOUS MEDICINAL COMPOSITIONS

(54) 発明の名称: 水性医薬品組成物

(57) Abstract: Aqueous medicinal compositions containing one or more water-insoluble drugs other than ciclesonide and/or hardly water-soluble drugs and hydroxypropylmethylcellulose, characterized in that the above-described water-insoluble drugs other than ciclesonide and/or hardly water-soluble drugs are dispersed in the form of solid particles in an aqueous medium.

(57) 要約:

1 種以上のシクレソニド以外の水不溶性薬物および／または水難溶性薬物およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する水性医薬品組成物であって、該 1 種以上のシクレソニド以外の水不溶性薬物および／または水難溶性薬物が水性媒体中に固体粒子として分散していることを特徴とする水性医薬品組成物。

WO 01/28517 A1

明 細 書

水性医薬品組成物

5 技術分野

本発明は、1種以上のシクレソニド以外の水不溶性薬物および／または水難溶性薬物およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する水性医薬品組成物であって、該1種以上のシクレソニド以外の水不溶性薬物および／または水難溶性薬物が水性媒体中に固体粒子として分散していることを特徴とする薬物療法に用いるための水性医薬品組成物に関する。さらに詳しくは、従来の水性医薬品組成物より製造時の薬物分散性に優れた水性医薬品組成物に関する。

背景技術

水不溶性あるいは水難溶性薬物を固体粒子として水性媒体中に分散して含有する水性医薬品組成物は、1. 水難溶性薬物を完全に溶解させる必要がないこと、2. 鼻粘膜、眼、表皮等の局所の疾患に対し疾患部位にスプレー等により直接投薬できること、3. 錠剤、顆粒剤等に比べ嚥下が容易であること、等の理由で有用な剤型の一つとして認識されている。

水不溶性および／または水難溶性薬物の中には、水性媒体中において濡れにくく凝集しやすいものがある。故に、これらを安定な状態で水性媒体中に分散させることを目的として、ポリソルベート80等の湿潤剤の添加、製造時に強力に攪拌する等の方法が行われてきた。

水不溶性および／または水難溶性薬物を水性媒体中に固体粒子として分散して含んでなる水性医薬品組成物のセルロース系高分子添加による薬物分散性の向上は、Morishima (WO99/37286号明細書)らの特許で開示されている。しかしながら、これは保存時に沈降した薬物の再分散に関する

ものであり、製造時の強力な攪拌により発生した泡に対する薬物の移行や、製造装置の壁面に対する薬物の吸着に関する本発明とは根本的に異なるものである。さらに、Morishimaらの特許にあるセルロース系高分子濃度は0.0001-0.003%であり、セルロース系高分子としてヒドロキシプロピルメチルセルロース以外にもメチルセルロースでも代用可能とされ、非イオン性界面活性剤の添加が必要とされる。この特許から、ヒドロキシプロピルメチルセルロース濃度の至適値が0.01%w/w以上0.5%w/w以下であり、界面活性剤を必要としない本発明を類推することは容易ではない。

これらの水性医薬品組成物の製造過程において、シクレソニド以外の水不溶性および/または水難溶性薬物を分散させるために高いせん断力を要し、水性医薬品組成物を強力に攪拌する必要がある。この時に発生する泡に薬物が移行し、水性医薬品組成物の上部の薬物濃度が下部の薬物濃度に比べて高くなるため製造された水性医薬品組成物の薬物濃度にばらつきが生じる。さらに、製造装置の壁面等に対する薬物の付着によりその回収率が低下する。この現象は、薬物の脂溶性が高いほど顕著なものとなる。

これらの薬物濃度のばらつきや製造装置に対する薬物の付着は、従来用いられてきた湿潤剤であるポリソルベート80等の添加によってもほとんど改善されず、逆に発生する泡が増加し薬物濃度のばらつきがさらに助長される結果となる。

そこで、製造時の薬物濃度のばらつき、および薬物の回収率低下を回避できる水性医薬品組成物の開発が強く望まれている。

すなわち本発明の目的は、製造時の薬物濃度のばらつき、および薬物の回収率の低下を回避した水性医薬品組成物を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、シクレソニド以外の水不溶性および/または水難溶性薬物を含みヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する水性医薬品組成物とすることにより、従来の水性医薬品組成

物よりも製造時の薬物濃度のばらつき、および薬物の回収率の低下を回避した水性医薬品組成物を提供できることを見出して、本発明に到達したものである。

すなわち本発明は、1種以上のシクレソニド以外の水不溶性薬物および／または水難溶性薬物およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する水性
5 医薬品組成物であって、該1種以上のシクレソニド以外の水不溶性薬物および／または水難溶性薬物が水性媒体中に固体粒子として分散していることを特徴とする水性医薬品組成物である。

発明の開示

10 すなわち本発明は、1種以上のシクレソニド以外の水不溶性薬物および／または水難溶性薬物およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する水性医薬品組成物であって、該1種以上のシクレソニド以外の水不溶性薬物および／または水難溶性薬物が水性媒体中に固体粒子として分散していることを特徴とする水性医薬品組成物である。

15

発明を実施するための最良の形態

以下本発明について、詳細に説明する。

本発明の水性医薬品組成物は、1種以上のシクレソニド以外の水不溶性薬物および／または水難溶性薬物（以下、「本発明の薬物」ということがある）お
20 よびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有している。

本発明の薬物としてはシクレソニド以外で、かつ水不溶性あるいは水難溶性であれば、いずれの薬物でも適用可能であり、例えば催眠鎮静剤用薬物、抗不安剤用薬物、抗てんかん剤用薬物、解熱鎮痛消炎剤用薬物、局所麻酔剤用薬物、鎮けい剤用薬物、強心剤用薬物、利尿剤用薬物、血管収縮剤用薬物、血管拡張
25 剤用薬物、気管支拡張剤用薬物、消化性潰瘍用剤用、鎮痛剤用薬物、ホルモン剤用薬物、解毒剤用薬物、ワクチン類、抗生物質、化学療法剤用薬物、抗パー

- キンソン剤用薬物、精神神経用薬物、筋弛緩剤用薬物、不整脈用薬物、血圧降下剤用薬物、高脂血症用薬物、呼吸促進剤用薬物、去痰剤用薬物、整腸剤用薬物、ビタミン類、アレルギー用薬物が挙げられる。なかでも比較的脂溶性の高いものを好ましいものとして挙げることができ、その具体例としては、脂溶性
- 5 ビタミン類、ステロイド類、プロスタグランジン類をあげることができる。

本発明の薬物の粒子径はいずれの大きさでも良いが、好ましい範囲として10 nm以上100 μ m以下を挙げることができ、中でも好ましい範囲として10 nm以上10 μ m以下を挙げるができる。

- 本発明で用いることができる、水不溶性物質および／または水難溶性物質は
- 10 いずれの物質でも良いが、好ましいものとしてセルロース類を挙げるができ、中でも好ましいものとして結晶セルロースを挙げるができる。

本発明において、水性媒体中に固体粒子として存在している水不溶性物質および／または水難溶性物質の濃度は製剤全体量に対して0.3 %w/w以上であることが好ましく、さらに好ましくは1 %w/w～10 %w/wである。

- 15 また、本発明においては、水溶性高分子物質を添加することができる。具体的には、アルギン酸プロピレングリコール、ペクチン、低メトキシルペクチン、グアガム、アラビアゴム、カラギーナン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサントガム、およびヒドロキシプロピルセルロースを挙げるができ、なかでも好ましいものとしてカルボキシメチルセル
- 20 ロースナトリウム、ポリエチレングリコール、およびヒドロキシプロピルセルロースを挙げるができる。また、これら水溶性高分子物質と水不溶性物質の組み合わせたものとして結晶セルロースカルメロースナトリウムがあり、これはカルボキシメチルセルロースナトリウムと結晶セルロースが混合されたものである。なお、これら水溶性高分子を添加する場合のそれらの濃度は、水不
- 25 溶性物質および／または水難溶性物質に対して1 %w/w～30 %w/wが好ましい。

本発明の水溶性医薬品組成物は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有していることが必須の条件であり、そのグレードはいずれのものでもよいが、具体例としてヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 があげられる。

ヒドロキシプロピルメチルセルロース濃度はいずれの濃度でもよいが、好ましくは 0.01% w/w 以上 30% w/w 以下、より好ましくは 0.01% w/w 以上 5% w/w 以下、さらに好ましくは 0.01% w/w 以上 1% w/w 以下、最も好ましくは 0.01% w/w 以上 0.5% w/w 以下である。

本発明において特に必要ないが、湿潤剤を加えることができ具体例としてポリソルベート 80、モノステアリン酸グリセリン、ステアリン酸ポリオキシシル、ラウロマクロゴール、ソルビタンオレエート、およびショ糖脂肪酸エステル等を挙げる事が出来る。

本発明において浸透圧を調整するための物質（浸透圧調整剤）を添加することができ、具体例としては塩化ナトリウムのような塩類、グルコース等の水溶性の糖類を挙げる事ができ、中でも好ましいものとしてグルコースのような糖類を挙げる事ができる。

本発明で使用されるシクレソニド以外の薬物の量は有効治療量であり、それぞれの薬物、疾患の種類や程度、患者の年齢や体重等に応じて決めることができる。

また本発明の薬物の濃度としては、製剤全体に対して、0.01% w/w ~ 1% w/w が好ましく特に好ましくは 0.05% w/w ~ 0.5% w/w である。

本発明において水性医薬品組成物の製造法は、水不溶性物質および/または水難溶性物質を水性媒体中に分散させるいずれの方法でもよく、具体的には、ホモミキサーを用いる方法が挙げられる。

本発明の組成物には、製剤としての物性、外観、あるいは臭い等を改良するため、必要に応じて公知の防腐剤、pH 調節剤、保存剤、緩衝剤、着色剤、矯

臭剤等を添加してもよい。防腐剤としては塩化ベンザルコニウム等が、pH調整剤としては塩酸、および水酸化ナトリウム等が、保存剤としては例えばアスコルビン酸等が、緩衝剤としてはりん酸およびその塩類が、着色剤としては赤色2号等が、矯臭剤としてはメントール等が挙げられる。

- 5 かくして本発明により、従来の水性医薬品組成物より製造時の薬物濃度のばらつき、および薬物の回収率の低下を回避した水性医薬品組成物が提供される。これは品質の向上と高回収率による製造コストの低減にもつながる。

従って、本発明は、水性医薬品組成物の製造にとって、品質上および経済的効果上極めて高い意義がある。

10

実施例

以下に本発明を実施例により説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

以下に本発明を実施例により説明する。

- 15 本発明において用いているブデソニドはシグマ社製、プロピオン酸ベクロメタゾン
は藤川株式会社製、結晶セルロースカルメロースナトリウムは旭化成工業社製のAvicelTM RC-A591NF、ヒドロキシプロピルメチルセル
20 ロース2910は信越化学工業社製、ポリソルベート80は日本サーファクタント工業社製、ポリソルベート60は和光純薬工業株式会社製のものをそれぞれ用いた。ホモミキサーは、特殊機化工業社製のロボミックスTMを用いた。

実施例1

下記の成分を含んでなる水性医薬品組成物を300mlスケールで、ホモミキサー処理により調製した。ホモミキサー処理は、6000rpm、30分間とした。

- 25 (組成物1)

ブデソニド 0.1 %w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7% w/w

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.1% w/w

- 組成物1のホモミキサー処理直後に、乳化槽の上部および下部から水性医薬品組成物を採取し、ブデソニド濃度をHPLCで定量した。乳化槽下部のブデソニド濃度を100%とした場合の、乳化槽上部の値を計算した。

続いて、乳化槽から回収された水性医薬品組成物のブデソニド濃度をHPLCで定量して、仕込み量から計算したブデソニド濃度の理論値をもとに、ブデソニド回収率を求めた。これらの値を表1に示す。

比較例 1

- 10 下記の成分を含んでなる水性医薬品組成物を300mlスケールで、ホモミキサー処理により調製した。ホモミキサー処理は、6000rpm、30分間とした。

(組成物2)

ブデソニド 0.1% w/w

- 15 結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7% w/w

ポリソルベート80 0.1% w/w

組成物2のホモミキサー処理直後に、乳化槽の上部および下部から水性医薬品組成物を採取し、ブデソニド濃度をHPLCで定量した。さらに、乳化槽下部のブデソニド濃度を100%とした場合の、乳化槽上部の値を計算した。

- 20 続いて、乳化槽から回収された水性医薬品組成物のブデソニド濃度をHPLCで定量して、仕込み量から計算したブデソニド濃度の理論値をもとに、ブデソニド回収率を求めた。これらの値を表1に示す。

表 1

	製 剤	処 理 直 後 の プ デ ソ ニ ド 濃 度 (%)		回 収 率 (%)
		乳 化 槽 上 部	乳 化 槽 下 部	
実施例 1	組成物 1	99.6	100.0	102.1
比較例 1	組成物 2	109.9	100.0	97.9

表 1 の説明

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 を 0.1% 含有する組成物 1 は、ホモミキサー処理直後の乳化槽内のブデソニド濃度が均一で回収率も、ほ
 5 ぼ 100% となった。これに対してポリソルベート 80 を 0.1% 含有する組成物 2 は、ホモミキサー処理直後の乳化槽上部のブデソニド濃度が下部に比べて約 10% 高くなった。また、回収率も約 2% 低下した。

実施例 2

- 10 下記の成分を含んでなる水性医薬品組成物を 300 ml スケールで、ホモミキサー処理により調製した。ホモミキサー処理は、6000 rpm、30 分間とした。

(組成物 3)

プロピオン酸ベクロメタゾン 0.1 %w/w

- 15 結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7% w/w

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.01% w/w

(組成物 4)

プロピオン酸ベクロメタゾン 0.1 %w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7% w/w

- 20 ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 0.1% w/w

(組成物 5)

プロピオン酸ベクロメタゾン 0.1 %w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7% w/w

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 1% w/w

(組成物6)

5 プロピオン酸ベクロメタゾン 0.1 %w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7% w/w

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 2.5% w/w

(組成物7)

プロピオン酸ベクロメタゾン 0.1 %w/w

10 結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7% w/w

ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 5% w/w

組成物3～7のホモミキサー処理直後に、乳化槽の上部および下部から水性医薬品組成物を採取し、プロピオン酸ベクロメタゾン濃度をHPLCで定量した。乳化槽下部のプロピオン酸ベクロメタゾン濃度を100%とした場合の、

15 乳化槽上部の値を計算した。

続いて、乳化槽から回収された水性医薬品組成物のプロピオン酸ベクロメタゾン濃度をHPLCで定量して、仕込み量から計算したプロピオン酸ベクロメタゾン濃度の理論値をもとに、プロピオン酸ベクロメタゾン回収率を求めた。これらの値を表2に示す。

20 比較例2

下記の成分を含んでなる水性医薬品組成物を300mlスケールで、ホモミキサー処理により調製した。ホモミキサー処理は、6000rpm、30分間とした。

(組成物8)

25 プロピオン酸ベクロメタゾン 0.1%w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7%w/w

ポリソルベート 80 0.1%w/w

(組成物 9)

プロピオン酸ベクロメタゾン 0.1%w/w

結晶セルロースカルメロースナトリウム 1.7%w/w

5 ポリソルベート 60 0.1%w/w

組成物 2 のホモミキサー処理直後に、乳化槽の上部および下部から水性医薬品組成物を採取し、プロピオン酸ベクロメタゾン濃度を HPLC で定量した。さらに、乳化槽下部のプロピオン酸ベクロメタゾン濃度を 100% とした場合の、乳化槽上部の値を計算した。

10 続いて、乳化槽から回収された水性医薬品組成物のプロピオン酸ベクロメタゾン濃度を HPLC で定量して、仕込み量から計算したプロピオン酸ベクロメタゾン濃度の理論値をもとに、プロピオン酸ベクロメタゾン回収率を求めた。これらの値を表 2 に示す。

15 表 2

	製 剤	処 理 直 後 の プ ロ ピ オ ン 酸 ベ ク ロ メ タ ゾ ン 濃 度 (%)		回 収 率 (%)
		乳 化 槽 上 部	乳 化 槽 下 部	
実 施 例 2	組 成 物 3	162.4	100.0	97.4
	組 成 物 4	103.4	100.0	98.0
	組 成 物 5	100.4	100.0	99.7
	組 成 物 6	99.2	100.0	101.5
	組 成 物 7	101.2	100.0	100.2
比 較 例 2	組 成 物 8	116.5	100.0	97.9
	組 成 物 9	180.7	100.0	84.2

表 2 の説明

- ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 を 0.1～5%含有する組成物 4～7 は、ホモミキサー処理直後の乳化槽内のプロピオン酸ベクロメタゾン濃度が均一で回収率も、ほぼ 100%となった。ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910 の濃度が 0.01%である組成物 3 は、乳化槽内の均一性および回収率が低下した。これに対してポリソルベート 80 を 0.1%含有する組成物 8 およびポリソルベート 60 を 0.1%含有する組成物 9 は、湿潤剤を 0.1%含有するにもかかわらず、乳化槽内の均一性が非常に低く、また、回収率もヒドロキシプロピルメチルセルロースに比べて非常に低いものとなった。

これらの結果から、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを含有する組成物とすることにより、製造時のシクレソニド以外の水不溶性薬物および／または水難溶性薬物の濃度のばらつき、および回収率の低下が回避されることがわかる。

請 求 の 範 囲

1. 1種以上のシクレソニド以外の水不溶性薬物および／または水難溶性薬物およびヒドロキシプロピルメチルセルロースを含む
5 有する水性医薬品組成物であって、該1種以上のシクレソニド以外の水不溶性薬物および／または水難溶性薬物が水性媒体中に固体粒子として分散していることを特徴とする水性医薬品組成物。
2. 該ヒドロキシプロピルメチルセルロース濃度が0.01%w/w以上30%w/w以下である請求項1記載の水性医薬品組成物。
- 10 3. 該ヒドロキシプロピルメチルセルロース濃度が0.01%w/w以上5%w/w以下である請求項1記載の水性医薬品組成物。
4. 該ヒドロキシプロピルメチルセルロース濃度が0.01%w/w以上1%w/w以下である請求項1記載の水性医薬品組成物。
5. 該ヒドロキシプロピルメチルセルロース濃度が0.01%w/w以上
15 0.5%w/w以下である請求項1記載の水性医薬品組成物。
6. さらに1種以上の水不溶性物質および／または水難溶性物質を含んでなる請求項1から5のいずれか1項記載の水性医薬品組成物。
7. 該水不溶性物質および／または水難溶性物質がセルロース
20 類である請求項6記載の水性医薬品組成物。
8. 該セルロース類が結晶セルロースである請求項7記載の水性医薬品組成物。
9. さらに水溶性高分子物質を含む請求項1から8のいずれか1項記載の水性医薬品組成物。
- 25 10. 該水溶性高分子物質が、ポリエチレングリコール、アルギン酸プロピレングリコール、ペクチン、低メトキシルペクチン、

グアガム、アラビアゴム、カラギーナン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、キサントランガム、およびヒドロキシプロピルセルロースからなる群から選ばれる１種以上のものである請求項 9 記載の水性医薬品組成物。

- 5 11. 該水溶性高分子物質がカルボキシメチルセルロースナトリウムである請求項 9 記載の水性医薬品組成物。
12. 該水溶性高分子物質がポリエチレングリコールである請求項 9 記載の水性医薬品組成物。
13. 該水溶性高分子物質がヒドロキシプロピルセルロースである請求項 9 記載の水性医薬品組成物。
- 10 14. 該水不溶性物質と該水溶性高分子物質の組み合わせが結晶セルロースカルメロースナトリウムである請求項 1 から 13 のいずれか 1 項記載の水性医薬品組成物。
15. 該薬物がステロイド類である請求項 1 から 14 のいずれか
- 15 1 項記載の水性医薬品組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07228

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K9/08, 47/10, 47/36, 47/38, 31/573

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K9/08, 47/10, 47/36, 47/38, 31/573

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1926-1992 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-1996
 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-1992 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2000

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN),
 BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP, 7-89857, A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 04 April, 1995 (04.04.95),	1-5
Y	Full text (Family: none)	6-15
X	EP, 560329, A1 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 15 September, 1993 (15.09.93),	1-11, 14
Y	Full text & JP, 5-255086, A & US, 5405840, A	12, 13, 15
X	WO, 99/37286, A1 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 29 July, 1999 (29.07.99),	1, 15
Y	Full text & JP, 11-279052, A & EP, 1050299, A1	6-14
Y	WO, 96/39143, A1 (BIONUMERIK PHARMACEUTICALS, INC.), 12 December, 1996 (12.12.96), Full text & JP, 11-506463, A & EP, 831825, A1	10, 12
Y	JP, 11-21229, A (Kyoto Yakuhin Kogyo K.K.), 26 January, 1999 (26.01.99), Par. No. [0007]; examples 3, 4 (Family: none)	10, 13

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 25 December, 2000 (25.12.00)

Date of mailing of the international search report
 16 January, 2001 (16.01.01)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/07228

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 11-130659, A (Teijin Limited), 18 May, 1999 (18.05.99), Claims; Par. No. [0003] (Family: none)	6-11, 14
Y	EP, 298740, A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION), 11 January, 1989 (11.01.89), Full text & JP, 1-258618, A & US, 4788220, A	6-11

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K9/08, 47/10, 47/36, 47/38, 31/573

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ A61K9/08, 47/10, 47/36, 47/38, 31/573

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992

日本国公開実用新案公報 1971-1992

日本国登録実用新案公報 1994-1996

日本国実用新案登録公報 1996-2000

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP, 7-89857, A (千寿製薬株式会社)	1-5
Y	4. 4月. 1995 (04. 04. 95) 全文 (ファミリーなし)	6-15
X	EP, 560329, A1 (SS PHARMACEUTICAL CO., LTD.)	1-11, 14
Y	15. 9月. 1993 (15. 09. 93) 全文 & JP, 5-255086, A & US, 5405840, A	12, 13, 15

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 12. 00

国際調査報告の発送日

16.01.01

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

田村 聖子

印

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 6247

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO, 99/37286, A1 (参天製薬株式会社) 29. 7月. 1999 (29. 07. 99)	1, 15
Y	全文 & JP, 11-279052, A & EP, 1050299, A1	6-14
Y	WO, 96/39143, A1 (BIONUMERIK PHARMACEUTICALS, INC.) 12. 12月. 1996 (12. 12. 96) 全文 & JP, 11-506463, A & EP, 831825, A1	10, 12
Y	JP, 11-21229, A (京都薬品工業株式会社) 26. 1月. 1999 (26. 01. 99) 第【0007】段落、実施例3, 実施例4 (ファミリーなし)	10, 13
Y	JP, 11-130659, A (帝人株式会社) 18. 5月. 1999 (18. 05. 99) 特許請求の範囲、第【0003】段落 (ファミリーなし)	6-11, 14
Y	EP, 298740, A1 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 11. 1月. 1989 (11. 01. 89) 全文 & JP, 1-258618, A & US, 4788220, A	6-11